Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. A. Bohle

# Quantitative Morphologie glomerulärer Veränderungen in gedrosselten und hypertonen Rattennieren sowie in nephrosklerotischen Nieren des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Wedekind
aus Stuttgart

1974

Druck- und Verlagsanstalt
Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 25563
Printed in Germany

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. A. Bohle

# Quantitative Morphologie glomerulärer Veränderungen in gedrosselten und hypertonen Rattennieren sowie in nephrosklerotischen Nieren des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Klaus Wedekind
aus Stuttgart

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. W. Schlote |
| 1. Berichterstatter: | Priv. Dozent Dr. H. Wehner |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. A. Bohle |

Meinen Eltern
zum Dank gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0042

INHALTSVERZEICHNIS


| | |
|---|---|
| Einleitung | 1 |
| Material | 3 |
| Methode | 4 |
| Ergebnisse | 6 |
| Diskussion | 16 |
| Zusammenfassung | 25 |
| Literatur | 27 |

# EINLEITUNG

Seit der Unterscheidung der Hypertonie durch Volhard und Fahr im Jahre 1914 in zwei dem klinischen Verlauf nach verschiedene Formen, eine "gutartige" und eine "bösartige", und der Beschreibung der malignen Nephrosklerose als dem pathomorphologischen Korrelat der malignen Verlaufsform der Hypertonie in der Niere, gab es selten eine einheitliche Interpretation der Ätiologie und Pathogenese dieses Krankheitsbildes beziehungsweise seines morphologischen Substrats in der Niere. Schon die beiden Erstbeschreiber konnten sich nie darüber einigen.

War Volhard (1918) der Auffassung, daß der Hochdruck allein für die Veränderungen der Nierengefäße und der Glomeruli verantwortlich sei, so beharrte Fahr (1919, 1925) auf seiner These, daß die Veränderungen der Gefäße und Glomeruli die Hypertonie verursachten, und daß die morphologischen Veränderungen in der Niere Ergebnis von im Blut zirkulierenden schädlichen Reizstoffen seien.

Scheint heute diese Kontroverse im wesentlichen im Sinne Volhards entschieden (Mac Mahon und Pratt, 1934; Mac Mahon, 1968), so existieren doch noch eine Reihe ungelöster Probleme vor allem im pathogenetischen Bereich, was die Entstehung der renalen Veränderungen betrifft. Die möglichen pathogenetischen Faktoren gerade der glomerulären Veränderungen sind noch nicht hinreichend untersucht.

Diskutiert werden

- Ischämie in den Glomeruluskapillaren (Volhard, 1918; McGregor, 1930; Klemperer und Otani, 1931; Kimmelstiel, 1935; Heptinstall, 1966; Zollinger, 1968),
- arterioläre und glomeruläre Druckerhöhung, die

zur Druckschädigung führt (Wilson und Byrom, 1939; Seyle und Stone, 1946; Byrom und Dodson, 1949),

- immunologische und autoaggressive Prozesse im Sinne einer Antigenantikörperreaktion (Burkholder, 1965; Paronetto, 1965; Schäfer und Schäfer, 1965, 1968; Mertz und Sarre, 1968).

Wohl sind die Veränderungen an Teilen des Gefäßsystems der Niere und den Glomeruli (Sklerose und Nekrose) morphologisch vielfach beschrieben (Klemperer und Otani, 1931; Schürmann und Mac Mahon, 1933; Wilson und Byrom, 1939; Sommers et al., 1958; McGee und Ashworth, 1963; Zollinger, 1966), als auch die ihnen zugrunde liegenden strukturellen wie immunhistochemischen Phänomene mittels modernster Methoden (Elektronenmikroskopie und Immunfluoreszenzmikroskopie) untersucht worden (Burkholder, 1965; Paronetto, 1965; Schäfer und Schäfer, 1965, 1968; Cain et al., 1970), doch lassen sich endgültige Aussagen noch nicht machen.

Auch über die quantitativen Veränderungen der verschiedenen zellulären Strukturen der Glomeruli (Deckzellen, Endothelzellen und Mesangiumzellen) bei maligner Hypertonie besteht noch keine Klarheit.
Sie sind eindrucksmäßig schwierig zu beurteilen, besonders dann, wenn ein sogenannter Schlingenkollaps vorliegt, das heißt, wenn die glomeruläre Basalmembran eigenartig gefältelt ist mit Ablösung des Endothels (Schürmann und Mac Mahon, 1933). Derartige Veränderungen sind häufig als entzündliche Läsionen gedeutet worden, zumal Zellproliferationen in den Glomeruli bereits von Fahr (1919, 1925) und Schürmann und Mac Mahon (1933) beschrieben und auch in jüngerer Zeit bestätigt wurden (McManus, 1950; Hatt und Berjal, 1965; Ben Ishay et al., 1966). Seymour et al., (1971) zählen dagegen die glomerulären Befunde bei der malignen Nephrosklerose zu den nicht entzündlichen sklerosierenden Glomeruluserkrankungen.

Da die genannten Befunde auf optischen Eindrücken beruhen und quantitative morphologische und experimentelle Untersuchungen der verschiedenen Zellstrukturen in Glomeruli hypertoner Nieren dagegen bisher nicht durchgeführt wurden, haben wir mit quantitativen morphologischen Methoden zum einen die Nieren bei experimentell erzeugtem Hochdruck vom Goldblatt-Typ zum anderen bei maligner Nephrosklerose untersucht.

## MATERIAL

Zu diesem Zweck untersuchten wir

1. die Nieren von 10 Ratten vom Typ Wistar, bei denen mittels einer Klemme an der linken Nierenarterie ein renaler Drosselungshochdruck vom Goldblatt-Typ erzeugt worden war. Die Tiere wogen zur Zeit der Operation ca. 150 Gramm. Laufzeit des Versuchs: vier Wochen.+
   Wir untersuchten sowohl die gedrosselte, vor dem Druck geschützte Niere, als auch die nicht geschützte, also dem Druck ausgesetzte Niere,
2. die Nieren von 7 Kontrolltieren des Typs Wistar,
3. Biopsiematerial von insgesamt 13 menschlichen Nieren, wobei in allen Fällen eine histologisch gesicherte maligne Nephrosklerose vorlag.
   Das pathohistologische Bild der malignen Nephrosklerose wurde unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs von Bohle et al. (1973) in zwei Gruppen unterschieden und zwar in eine primäre

---

+ Die Experimente wurden von Herrn Dozent Dr. Helmchen, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, durchgeführt, dem wir für das Überlassen der Nieren sehr danken.

Form, bei der die charakteristischen renalen Gefäßveränderungen der malignen Hypertonie vorausgehen, und in eine sekundäre Form, wobei sich die Nephrosklerose erst im Verlauf eines längerdauernden Hochdruckgeschehens entwickelt.
Bei 5 unserer Fälle handelt es sich um die primäre Form, bei 8 Fällen um die sekundäre Form der malignen Nephrosklerose.

4. 10 menschliche Normalnieren; davon waren 4 Biopsie- beziehungsweise Operationsmaterial; 6 waren Autopsiematerial, wobei die Nieren bis zum Tode normal funktioniert hatten. Sie erschienen histologisch normal.
Die Patienten waren überwiegend an cerebralen Traumen oder malignen Tumoren verstorben. Die Nieren wurden 3 bis 7 Stunden nach dem Tode entfernt.

## METHODE

Von allen Nieren (tierische und menschliche) wurden 1 /u dicke, nach Movat versilberte Schnitte hergestellt, an denen folgende Untersuchungen durchgeführt wurden:

1. Zählung der glomerulären Zellkerne (Wehner, 1968), als Ausdruck einer einkernigen Zelle, von Deckzellen, Endothelzellen und Mesangiumzellen und ihre prozentuale Verteilung pro Glomerulusanschnitt. Pro Niere wurden 30 verschiedene Glomerulusanschnitte untersucht. Bei einzelnen Biopsien von Nieren mit maligner Nephrosklerose, wo manchmal nicht genügend unterschiedliches Material zur Verfügung stand, wurden weniger, aber mindestens 5 verschiedene Glomerulusanschnitte untersucht.

2. Bestimmung des mittleren glomerulären Durchmessers an

20 verschiedenen Glomeruli pro Niere, um einen Parameter für die Fläche der einzelnen Glomerulusanschnitte zu erhalten. Diese Untersuchungen wurden nur an annähernd kreisförmigen Glomerulusanschnitten durchgeführt.

3. Mit Hilfe des Punktzählverfahrens am Visopan Reichert (Objektiv Plan 63/0.75; 160/0.17; Maßstab 800:1) mit einem Punktabstand von 5 /u Bestimmung der mittleren Punktzahl, die auf die gesamte Glomerulusfläche beziehungsweise auf mesangiale Strukturen fiel. Daraus konnte der jeweilige prozentuale Mesangiumanteil bestimmt werden (Wehner, 1968). Die Zahl der untersuchten Glomerulusanschnitte betrug ebenfalls 20 pro Niere.

4. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen 1 bis 3 wurden für die tierischen Untersuchungsgruppen folgende Größen errechnet:

   a) die mittlere glomeruläre Gesamtzellzahl bezogen auf 1000 /$u^2$ Glomerulusschnittfläche,
   b) die mittlere Mesangiumfläche der Glomerulusanschnitte,
   c) die mittlere Mesangiumzellzahl bezogen auf 1000 /$u^2$ Mesangiumfläche.

Bei den menschlichen Hochdrucknieren konnte wegen der zum Teil fortgeschrittenen Glomerulusveränderungen (Schlingenkollaps) die Bestimmung des Flächenanteils der mesangialen Strukturen nicht mit der erforderlichen Genauigkeit durchgeführt werden.

Die statistische Sicherung aller Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des t-Testes. Als Grenzwert der Irrtumswahrscheinlichkeit benützten wir $\alpha = 0{,}05$ (5%).

# ERGEBNISSE

## 1. Normale Rattennieren

Tabelle I: Mittelwerte bei normalen Rattennieren

| | |
|---|---|
| GZ | 44,2 ± 2,9 |
| DZ | 8,9 ± 0,6 |
| EZ | 23,7 ± 2,0 |
| MZ | 11,6 ± 0,8 |
| DZ in % | 20,2 ± 1,0 |
| EZ in % | 53,5 ± 1,7 |
| MZ in % | 26,3 ± 1,2 |
| Glom.fl. | 10 006 ± 784 |
| Mes.fl. | 838 ± 82 |
| Mes.fl. in % | 8,4 ± 0,9 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 4,4 ± 0,4 |
| MZ pro 1000/$u^2$ Mes.fl. | 13,9 ± 1,1 |

GZ = Gesamtzellen, DZ = Deckzellen, EZ = Endothelzellen, MZ = Mesangiumzellen, Glom.fl. = Glomerulusfläche, Mes.fl. = Mesangiumfläche

Die mittlere Gesamtzellzahl beträgt 44,2 ± 2,9. Davon sind 8,9 ± 0,6 (20,2 ± 1,0 %) Deckzellen, 23,7 ± 2,0 (53,5 ± 1,7 %) Endothelzellen und 11,6 ± 0,8 (26,3 ± 1,2 %) Mesangiumzellen.
Die mittlere glomeruläre Schnittfläche beträgt 10 006 ± 784 /$u^2$ und die mittlere Mesangiumfläche 838 ± 82/$u^2$, was 8,4 ± 0,9 % der glomerulären Fläche ausmacht. Bezogen auf 1000/$u^2$ Glomerulusfläche beziehungsweise

Mesangiumfläche ergibt sich eine mittlere glomeruläre Gesamtzellzahl von 4,4 ± 0,4 beziehungsweise eine mittlere Mesangiumzellzahl von 13,9 ± 1,1.

2. Gedrosselte Rattennieren

Tabelle II: Mittelwerte bei gedrosselten Rattennieren

| | |
|---|---|
| GZ | 36,4 ± 2,5 |
| DZ | 8,4 ± 0,8 |
| EZ | 18,9 ± 1,8 |
| MZ | 9,1 ± 1,0 |
| DZ in % | 23,2 ± 2,3 |
| EZ in % | 51,8 ± 2,2 |
| MZ in % | 25,0 ± 1,9 |
| Glom.fl. | 7 737 ± 853 |
| Mes.fl. | 624 ± 78 |
| Mes.fl. in % | 8,0 ± 0,5 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 4,7 ± 0,5 |
| MZ pro 1000/$u^2$ Mes.fl. | 14,7 ± 1,9 |

Die mittlere glomeruläre Gesamtzellzahl ist auf 36,4 ± 2,5 verringert. Die Deckzellen machen dabei 8,4 ± 0,8 (23,2 ± 2,3 %), die Endothelzellen 18,9 ± 1,8 (51,8 ± 2,2 %) und die Mesangiumzellen 9,1 ± 1,0 (25,0 ± 1,9 %) aus. Die mittlere glomeruläre Schnittfläche beträgt 7 737 ± 853/$u^2$ und die mittlere Mesangiumfläche 624 ± 78/$u^2$, das sind 8,0 ± 0,5 % der glomerulären Fläche. Bezogen auf 1000/$u^2$ Glomerulusfläche beziehungsweise Mesangiumfläche errechnet sich eine mittlere glomeruläre

Zellzahl von 4,7 ± 0,5 beziehungsweise eine mittlere Mesangiumzellzahl von 14,7 ± 1,9.

3. Hochdruck-Rattennieren

Tabelle III: Mittelwerte bei Hochdruck-Rattennieren

| | |
|---|---|
| GZ | 46,2 ± 4,2 |
| DZ | 8,5 ± 1,0 |
| EZ | 26,3 ± 2,8 |
| MZ | 11,4 ± 2,0 |
| DZ in % | 18,4 ± 1,9 |
| EZ in % | 57,1 ± 4,4 |
| MZ in % | 24,6 ± 3,1 |
| Glom.fl. | 9 944 ± 1 273 |
| Mes.fl. | 769 ± 86 |
| Mes.fl. in % | 7,8 ± 0,8 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 4,7 ± 0,5 |
| MZ pro 1000/$u^2$ Mes.fl. | 14,9 ± 2,3 |

Bei einer mittleren Gesamtzellzahl von 46,2 ± 4,2 finden sich im Mittel 8,5 ± 1,0 (18,4 ± 1,9 %) Deckzellen, 26,3 ± 2,8 (57,1 ± 4,4 %) Endothelzellen und 11,4 ± 2,0 (24,6 ± 3,1 %) Mesangiumzellen. Die mittlere glomeruläre Schnittfläche beträgt 9 944 ± 1 273/$u^2$, die mittlere Mesangiumfläche 769 ± 86/$u^2$, was 7,8 ± 0,8 % der glomerulären Fläche ausmacht, die mittlere glomeruläre Zellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ Glomerulusfläche 4,7 ± 0,5 und die mittlere Mesangiumzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ Mesangiumfläche 14,9 ± 2,3.

4. Vergleich und Statistik der Ergebnisse der Rattennieren

Tabelle IV:

| | a. Vergleich der gedrosselten mit den normalen Rattennieren | | b. Vergleich der hypertonen mit den normalen Rattennieren | |
|---|---|---|---|---|
| | D in % | $\alpha$ | D in % | $\alpha$ |
| GZ | - 17,6 | < 0,0005 | + 4,5 | 0,10-0,15 |
| DZ | - 5,6 | 0,05-0,10 | - 4,5 | 0,15-0,20 |
| EZ | - 20,2 | < 0,0005 | + 11,0 | < 0,05 |
| MZ | - 21,6 | < 0,0005 | - 1,7 | 0,40-0,45 |
| Glom.fl. | - 22,7 | < 0,0005 | - 0,6 | 0,45-0,475 |
| Mes.fl. | - 25,5 | < 0,0005 | - 8,2 | 0,05-0,10 |
| GZ pro 1000 $/u^2$ Glom.fl. | + 6,8 | 0,10-0,15 | + 6,8 | 0,10-0,15 |
| MZ pro 1000 $/u^2$ Mes.fl. | + 5,8 | 0,15-0,20 | + 7,2 | 0,15-0,20 |
| DZ in % + | + 3,0 | < 0,005 | - 1,8 | < 0,025 |
| EZ in % + | - 1,7 | 0,05-0,10 | + 3,6 | < 0,05 |
| MZ in % + | - 1,3 | 0,05-0,10 | - 1,7 | 0,05-0,10 |
| Mes.fl. in % ++ | - 0,4 | 0,10-0,15 | - 0,6 | 0,05-0,10 |

D in % = Unterschiede der Absolutwerte in Prozent,
$\alpha$ = Signifikanzwahrscheinlichkeit (Grenzwert der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha$ = 0,05 (5 %)),
+ = Vergleich der prozentualen Anteile an der Gesamtzellzahl,
++ = Vergleich der prozentualen Mesangiumanteile an der glomerulären Schnittfläche

Beim Vergleich der verschiedenen Rattennierengruppen ergibt sich eine nicht signifikante Zunahme der mittleren glomerulären Gesamtzellzahl um 4,5 % bei den Hochdrucknieren und eine signifikante Abnahme um 17,6 % bei den gedrosselten Nieren gegenüber den Normalnieren.

Die mittlere Deckzellzahl der hypertonen wie der gedrosselten Nieren ist gegenüber den Normalnieren geringer, wenngleich nicht signifikant.

Die mittlere Endothelzellzahl der Hochdrucknieren liegt signifikant höher als die der normalen Nieren, die der gedrosselten Nieren signifikant niedriger.

Die vor dem Hochdruck geschützten Nieren zeigen eine signifikante Abnahme der Mesangiumzellen, während die Hochdrucknieren keine Unterschiede erkennen lassen.

Der prozentuale Anteil der Deckzellfraktion an der Gesamtzellzahl nimmt bei den Hochdrucknieren signifikant ab, bei den gedrosselten signifikant zu.
Der Anteil der Endothelzellen ist bei den Hochdrucknieren statistisch gesichert höher, während die bei den gedrosselten Nieren zu beobachtende Abnahme an der Grenze der statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit liegt ($0{,}05 < \alpha < 0{,}1$). Der Anteil der Mesangiumzellen nimmt sowohl bei den hypertonen wie bei den gedrosselten Nieren ab, im Vergleich beider Gruppen mit den Normalnieren ist aber die Grenze der statistischen Signifikanz ebenfalls erreicht ($0{,}05 < \alpha < 0{,}1$).

Die mittlere glomeruläre Schnittfläche der hypertonen Nieren nimmt im Vergleich zu den normalen gering jedoch nicht signifikant ab, während die glomeruläre Fläche der gedrosselten Nieren um 22,7 % signifikant geringer ist.

Die mittlere Mesangiumfläche der hypertonen Nieren ist zwar um 8,2 % geringer als die der normalen, läßt sich jedoch statistisch nicht eindeutig sichern ($0{,}05 < \alpha$

< 0,1), wohingegen sich bei den gedrosselten Nieren eine signifikante Abnahme um 25,5 % feststellen läßt.

Die prozentualen Flächenanteile des Mesangiums an der mittleren glomerulären Fläche unterscheiden sich bei den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant.

Ähnlich verhält es sich bei der mittleren Gesamtzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ glomerulärer Fläche und bei der mittleren Mesangiumzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ Mesangiumfläche, die beide, sowohl bei den hypertonen wie bei den gedrosselten Nieren, zunehmen, was sich aber statistisch nicht sichern läßt.

## 5. normale menschliche Nieren

Tabelle V: Mittelwerte bei normalen menschlichen Nieren

| | |
|---|---|
| GZ | 46,9 ± 2,0 |
| DZ | 17,4 ± 1,2 |
| EZ | 19,8 ± 1,6 |
| MZ | 9,6 ± 1,1 |
| DZ in % | 37,8 ± 3,0 |
| EZ in % | 42,0 ± 2,3 |
| MZ in % | 20,2 ± 1,7 |
| Glom.fl. | 20 414 ± 1 376 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 2,3 ± 0,2 |

Bei einer mittleren Gesamtzellzahl von 46,9 ± 2,0 finden sich im Mittel 17,4 ± 1,2 (37,8 ± 3,0 %) Deckzellen, 19,8 ± 1,6 (42,0 ± 2,3 %) Endothelzellen und 9,6 ± 1,1 (20,2 ± 1,7 %) Mesangiumzellen. Die mittlere

glomeruläre Fläche beträgt 20 414 ± 1 376/$u^2$, und die mittlere Gesamtzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ 2,3 ± 0,2.

6. primär maligne nephrosklerotische Nieren

Tabelle VI: Mittelwerte bei primär malignen nephrosklerotischen Nieren

| | |
|---|---|
| GZ | 58,9 ± 13,3 |
| DZ | 18,0 ± 3,6 |
| EZ | 29,3 ± 7,8 |
| MZ | 11,6 ± 3,6 |
| DZ in % | 31,2 ± 6,2 |
| EZ in % | 49,4 ± 5,0 |
| MZ in % | 19,4 ± 2,3 |
| Glom.fl. | 18 637 ± 3 339 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 3,2 ± 0,6 |

Die mittlere glomeruläre Gesamtzellzahl beträgt hier 58,9 ± 13,3. Dabei macht der Anteil der Deckzellen 18,0 ± 3,6 (31,2 ± 6,2 %), der Endothelzellen 29,3 ± 7,8 (49,4 ± 5,0 %) und der Mesangiumzellen 11,6 ± 3,6 (19,4 ± 2,3 %) aus.
Die mittlere glomeruläre Fläche ist 18 637 ± 3 339/$u^2$, und die mittlere Gesamtzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ beträgt 3,2 ± 0,6.

7. sekundär maligne nephrosklerotische Nieren

Tabelle VII: Mittelwerte bei sekundär malignen nephrosklerotischen Nieren

| | |
|---|---|
| GZ | 64,7 ± 14,1 |
| DZ | 20,0 ± 4,9 |
| EZ | 31,8 ± 8,0 |
| MZ | 12,9 ± 3,4 |
| DZ in % | 30,9 ± 4,1 |
| EZ in % | 48,9 ± 3,7 |
| MZ in % | 20,3 ± 5,4 |
| Glom.fl. | 17 741 ± 2 420 |
| GZ pro 1000/$u^2$ Glom.fl. | 3,8 ± 1,3 |

Die mittlere Gesamtzellzahl vergrößert sich auf 64,7 ± 14,1, wobei sich der Anteil der Deckzellen auf 20,0 ± 4,9 (30,9 ± 4,1 %), der Endothelzellen auf 31,8 ± 8,0 (48,9 ± 3,7 %) und der Mesangiumzellen auf 12,9 ± 3,4 (20,3 ± 5,4 %) beläuft. Die mittlere glomeruläre Fläche beträgt 17 741 ± 2 420/$u^2$ und die mittlere Gesamtzellzahl bezogen auf 1000/$u^2$ 3,8 ± 1,3.

8. Vergleich uns Statistik der Ergebnisse der menschlichen Nieren

Tabelle VIII:

| | a. Vergleich der primär malignen nephrosklerotischen mit den normalen menschlichen Nieren | | b. Vergleich der sekundär malignen nephrosklerotischen mit den normalen menschlichen Nieren | |
|---|---|---|---|---|
| | D in % | $\alpha$ | D in % | $\alpha$ |
| GZ | + 25,6 | < 0,01 | + 37,9 | < 0,0005 |
| DZ | + 3,4 | 0,30-0,35 | + 10,5 | 0,05-0,10 |
| EZ | + 48,0 | < 0,0025 | + 60,6 | < 0,0005 |
| MZ | + 20,8 | 0,05-0,10 | + 34,4 | < 0,005 |
| Glom.fl. | - 8,7 | 0,05-0,10 | - 13,1 | < 0,005 |
| GZ pro $1000/u^2$ Glom.fl. | + 39,1 | < 0,0005 | + 65,2 | < 0,0025 |
| DZ in % + | - 6,6 | < 0,01 | - 6,9 | < 0,0005 |
| EZ in % + | + 7,4 | < 0,0025 | + 6,9 | < 0,0005 |
| MZ in % + | - 0,8 | 0,20-0,25 | + 0,1 | 0,475-0,4875 |

D in % = Unterschiede der Absolutwerte in Prozent,
$\alpha$ = Signifikanzwahrscheinlichkeit (Grenzwert der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha$ = 0,05 (5 %)),
+ = Vergleich der prozentualen Anteile an der Gesamtzellzahl

Hierbei fällt eine signifikante Zunahme der mittleren Gesamtzellzahl bei den nephrosklerotischen Nieren auf, wobei sie in den sekundär malignen mit 37,9 % noch ausgeprägter als in den primär malignen ist.

Eine Zunahme der Deckzellen ist sowohl in der primär malignen wie in der sekundär malignen Gruppe festzu-

stellen, jedoch ist eine statistische Sicherung nicht möglich.
Die Endothelzellen finden sich bei den Nephrosklerosegruppen signifikant um 48,0 % und 60,6 % erhöht, ebenfalls die Mesangiumzellen bei der sekundär malignen um 34,4 %; bei der primär malignen liegt die Erhöhung der Mesangiumzellzahl um 20,8 % an der Grenze der statistischen Signifikanz ($0{,}05 < \alpha < 0{,}1$).
Insgesamt ist also die Zunahme der einzelnen glomerulären Zellfraktionen in der sekundär malignen Gruppe noch größer als in der primär malignen. Die Unterschiede zwischen den beiden Nephrosklerosegruppen lassen sich statistisch jedoch nicht sichern.

Der prozentuale Anteil der Deckzellen an der mittleren glomerulären Gesamtzellzahl nimmt bei beiden Nephrosklerosegruppen gegenüber den Normalnieren signifikant ab, der Anteil der Endothelzellen signifikant zu, während sich der Anteil der Mesangiumzellen nicht signifikant verändert.

Die Abnahme der mittleren glomerulären Schnittfläche in der primär malignen Gruppe um 8,7 % gegenüber der Fläche in der Normalgruppe liegt an der Grenze der statistischen Signifikanz ($0{,}05 < \alpha < 0{,}1$), während die Fläche in der sekundär malignen Gruppe um 13,1 % signifikant kleiner als in der Normalgruppe ist.

Die mittlere glomeruläre Gesamtzellzahl bezogen auf $1000/u^2$ glomeruläre Fläche liegt in beiden Nephrosklerosegruppen im Vergleich zur normalen Gruppe statistisch gesichert höher, wobei der Wert der sekundär malignen Gruppe den der primär malignen noch übertrifft, wenn auch nicht signifikant.

## DISKUSSION

Bevor wir mit der Besprechung unserer Ergebnisse beginnen, müssen wir erörtern, wie weit mit Hilfe der angewandten Methodik eine Unterscheidung der verschiedenen glomerulären Zellelemente möglich ist, und wo der zweidimensionalen Schnitt- und Untersuchungstechnik zuzuschreibende Schwierigkeiten auftreten.

Mit Hilfe der angewandten Methodik lassen sich die verschiedenen Strukturen des glomerulären Kapillarkonvolutes und ihre Beziehung zueinander, sowie die einzelnen Zellarten erkennen und unterscheiden, soweit die Strukturen in einer Ebene getroffen sind, die ihren räumlichen Zusammenhang wiedergibt, das heißt, die zentrale Lage des Mesangiums als Stütz- und Aufhängeapparat zwischen den Kapillarschlingen erkennbar ist. Im zweidimensionalen Schnitt entstehen jedoch die verschiedensten Bilder von der Lage des Mesangiums in Bezug auf die Kapillaren: so ist es möglich, daß Mesangiumzellen, die nach räumlicher Vorstellung interkapilläre Strukturen darstellen, durch die Schnittführung in den axialen Teil des Kapillarlumens projiziert werden (Huhn et al., 1962). Da eine enge räumliche Beziehung zwischen Endothel- und Mesangiumzellen besteht (die Kerne und Perikaryen der Endothelzellen liegen bevorzugt im axialen Kapillarbereich, also in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Mesangiumzellen (Robertson und More, 1961; Farquhar und Palade, 1962; Jones et al., 1962; Simon und Chatelanat, 1969)), erscheint es schwierig, ins axiale Kapillarlumen projizierte Mesangiumzellen stets als solche zu erkennen.

Diese Differenzierungsschwierigkeiten werden möglicherweise noch vergrößert durch eine Verbreiterung mesangialer Strukturen infolge Mesangiumproliferation und deren Ausdehnung in den Bereich der Kapillarlumina

(wo sie besonders im axialen Bereich imponieren), wie dies von mehreren Autoren als Reaktion des Mesangiums auf verschiedene Affektionen (Robertson und More, 1961; Farquhar und Palade, 1962; Suzuki et al., 1963; Thoenes, 1969), auch auf die experimentelle Hypertonie (Ben-Ishay et al., 1966), beschrieben wurde, und worauf wir später noch eingehen.

Andererseits sind Schnittphänomene denkbar, bei denen Endothelzellen, die nach dreidimensionaler Vorstellung eindeutig als solche klassifizierbar sind, wie zwischen zwei Kapillarquerschnitten gelegene Mesangiumzellen imponieren.

Bei den Fällen mit maligner Nephrosklerose ist darüber hinaus aufgrund der fortgeschrittenen glomerulären Veränderungen, das heißt des sogenannten Schlingenkollaps', eine Unterscheidung von Mesangium- und Endothelzellen zusätzlich erschwert.

Neben den Mesangiumzellen wurden im Mesangium von Jones (1953), sowie von Farquhar und Palade (1962) vereinzelt auch andere Zellen beobachtet, und zwar Monozyten und Makrophagen, und unter pathologischen Bedingungen auch Lympho- und Granulozyten, die Zugang zu den Interzellularräumen des Mesangiums gewinnen und dort nur schwer von Mesangiumzellen zu unterscheiden sind. Dabei handelt es sich aber offenbar um ein seltenes Ereignis.

Abschließend bleibt festzustellen, daß die außerhalb der kapillären Basalmembran gelegenen Epithelzellen immer als solche zu erkennen waren, das heißt, es gab bei diesem Zelltyp keine Differenzierungsschwierigkeiten.

Endothel- und Mesangiumzellen sind beide innerhalb der kapillären Basalmembran gelegene glomeruläre Zellelemente und können ihrer Herkunft und Funktion nach als verwandte Zellarten bezeichnet und als sol-

che als intrakapilläre Zellfraktion zusammengefaßt werden.
Zwar bestehen bei der Unterscheidung beider Zellarten die beschriebenen Projektionsphänomene, doch sind diese ohne Belang im Hinblick auf die von uns gefundene Vermehrung dieser innerhalb der Basalmembran gelegenen Zellstrukturen, stellen diesen Befund daher auch nicht in Frage.

Das auffälligste Ergebnis unserer Untersuchungen ist die Zunahme der Gesamtzellzahl in den Glomeruli von hypertonen Rattennieren und von menschlichen Nieren mit maligner Nephrosklerose. Dabei ist sie in den Rattennieren nur gering und nicht signifikant um 4,5 %, in der primär malignen nephrosklerotischen Gruppe jedoch um 25,6 % und in der sekundär malignen sogar um 37,9 % gegenüber der Norm erhöht (siehe Tab. IV und VIII).
Diese glomeruläre Zellproliferation ist ein bekanntes Phänomen und bestätigt Beobachtungen von Fahr (1919, 1925), Schürmann und Mac Mahon (1933), Wilson und Byrom (1939), Heptinstall (1966) und anderen bei experimenteller und maligner Hypertonie.
Das Problem, das sich lange Zeit stellte, war die Identifizierung der an der Zellvermehrung beteiligten Zelltypen. Das ist aber von der Interpretation der normalen Glomerulusstruktur abhängig. Seit Zimmermann 1929 als erster den Begriff "Mesangium" verwandte und die Mesangiumzelle als funktionell eigenständigen Zelltyp beschrieb, gab es Autoren, die einen dritten Zelltyp nicht akzeptierten (zum Beispiel Allen, 1941; Rinehart et al., 1953; Mueller et al., 1955; Vernier et al., 1956; Farquhar et al., 1957) und die Proliferation allein den Endothelien zuschrieben.

Heute ist die Existenz des Mesangiums durch zahlreiche Untersucher gesichert (Kimmelstiel, 1935; McManus,

1948; McManus et al., 1951; Jones, 1953; Yamada, 1955; Bohle und Herfarth, 1958; Kurtz und McManus, 1959; Robertson und More, 1961; Farquhar und Palade, 1962; Jones et al.,1962; Suzuki et al., 1963).

Die Zellvermehrungen bei verschiedenen Erkrankungen oder Noxen werden vor allem den Mesangiumzellen zugeschrieben (Robertson und More, 1961; Farquhar und Palade, 1962; Jones et al., 1962; Movat et al., 1962; Suzuki et al., 1963; Hatt und Berjal, 1965; Ben-Ishay et al., 1966; Thoenes, 1969), während die Endothelien nur geringgradig vermehrt sein sollen.
Unsere Untersuchungen bestätigen die Vermehrung des mesangialen Zelltyps, zwar nicht in den hypertonen Versuchsnieren, jedoch in den nephrosklerotischen Nieren, wo sie in der primär malignen Gruppe 20,8 % und in der sekundär malignen 34,4 % gegenüber der Norm beträgt (siehe Tab. IV und VIII).

Die strukturellen Veränderungen und das funktionelle Verhalten des Mesangiums unter experimentellen und pathologischen Bedingungen sind bereits mehrfach untersucht und beschrieben worden. Sie sollen hier kurz zusammengefaßt dargestellt werden, weil aus ihrem Verständnis eine Interpretation der Mesangiumzellproliferation möglich wird.
Bei maligner Hypertonie kommt es zu glomerulären Funktionsstörungen, deren morphologisches Substrat eine Verbreiterung der subendothelialen Strukturen, also der kapillären Basalmembran, durch hyaline, PAS-positive Massen ist (McGee und Ashworth, 1963; Ben-Ishay et al., 1966). Diese Veränderungen sind im Prinzip gleicher Natur wie die von Schürmann und Mac Mahon (1933), Moritz und Oldt (1937), Goldblatt (1938), Jones (1953), Wiener et al., (1965) und Heptinstall (1966) an kleinen Arteriolen beschriebenen. Bei zunehmender Membranfunktionsstörung kommt es zur Verstärkung der Veränderungen durch Ablagerung von plasmati-

schen Substanzen wie Fibrinogen, Antigenantikörperkomplexen, Proteinen und Lipiden (McGee und Ashworth, 1963; Ben-Ishay et al., 1966). Gleichzeitig ist eine Verbreiterung mesangialer Strukturen zu bemerken (Jones, 1953), das heißt eine Zunahme der Mesangiumzellen und der von ihnen gebildeten Interzellularsubstanz, der Mesangiummatrix (Thoenes, 1965; Takebayashi, 1969).
Wie Latta et al. (1961), Farquhar und Palade (1961, 1962), Latta und Maunsbach (1962), Suzuki et al. (1963), Miller und Palade (1964), Ben-Ishay et al. (1966), Pardo und Shapiro (1966), Trump und Bulger (1968), sowie Simon und Chatelanat (1969) berichten, hat das Mesangium eine Clearingfunktion im Sinne einer Phagozytoseaktivität für Fremdkörper und Stoffe, die die Funktionsfähigkeit des glomerulären Filters beeinträchtigen können. So wurde im Experiment beobachtet, daß Ferritin- und Thorotrastpartikel aus dem Kapillarlumen mittels eines komplizierten Aufnahmevorganges, an dem die Mesangiummatrix entscheidenden Anteil haben soll, phagozytiert und in den Mesangiumzellorganellen abgebaut beziehungsweise gespeichert werden (Farquhar und Palade, 1962; Latta und Maunsbach, 1962; Ben-Ishay et al., 1966).
Es wird angenommen, daß in ähnlicher Weise Plasmaproteine, Antigenantikörperkomplexe und Lipidtropfen, die sich an der Basalmembran oder in den Kapillarlumina als intravaskulär ausgefälltes Fibrinoid ablagern, von den Mesangiumzellen aufgenommen werden (Farquhar und Palade, 1962; Suzuki et al., 1963; Ben-Ishay et al., 1966).
Dabei können die Vergrößerung der Zellorganellen, Phagozytose von Substanzen, wie sie bei der malignen Hypertonie im Basalmembranbereich zu finden sind, und nicht zuletzt die Mesangiumzellproliferation (Robertson und More, 1961; Farquhar und Palade, 1962; Suzuki et al., 1963; Ben-Ishay et al., 1966; Simon und Chatelanat, 1969), die wir bestätigen können, Ausdruck sein

für die auf die Erhaltung der glomerulären Filtration ausgerichtete Funktion des Mesangiums.

Unsere Untersuchungen zeigen jedoch auch eine bemerkenswerte Zunahme der Endothelzellen und zwar um 11,0 % in hypertonen Rattennieren, um 48,0 % in primär malignen und um 60,6 % in sekundär malignen Nephrosklerosenieren (siehe Tab. IV und VIII).
Die Endothelzellvermehrung gegenüber der Norm ist in den Nephrosklerosenieren so eindeutig, daß die eingangs beschriebenen Differenzierungsschwierigkeiten, die eventuell zu einer Verwechslung von Mesangiumzellen mit Endothelzellen führen können, die Signifikanz dieses Befundes nicht in Frage zu stellen vermögen.
Die von Klemperer und Otani (1931), Wilson und Byrom (1939), Ashworth und Grollmann (1959), Anderson (1963), Ben-Ishay et al. (1966), Simon und Chatelanat (1969) und Takebayashi (1969) in hypertonen Nieren beschriebene Schwellung der Endothelien ist zwar in der Lage in Schnitten den Eindruck einer relativen Endothelproliferation zu erwecken, doch sind solche Zellschwellungen (persönliche Mitteilung von H.Wehner) nicht in der Lage das Ergebnis um mehr als 3 bis 5 Prozent zu verfälschen. Auch das macht unseren Befund also nicht fraglich.

Wir interpretieren die Zunahme der Endothelzellen als echte Proliferation, wie sie auch von Hartz und van der Sar (1941) und Zollinger (1966) beschrieben werden.
Den Endothelzellen werden von Farquhar et al. (1961), Thoenes (1961) und Parsons und McManus (1964) eine Überwachungsfunktion des Basalmembranfilters zugeschrieben, wie wir sie auch bereits für die Mesangiumzellen erwähnten. Allgemein kann Glomerulopathien mit Permeabilitätsstörungen eine Zustandsänderung der kolloidchemischen Struktur der Basalmembran zugrunde gelegt werden (Thoenes, 1965), wofür Schürmann und

Mac Mahon (1933) den Begriff "Dysorie" gebrauchten, um einen pathologischen Zustand der Gefäßpermeabilität auszudrücken.

Bei den einem Hochdruck ausgesetzten Rattennieren sowie in der primär malignen Nephrosklerosegruppe sind nur die innerhalb der kapillären Basalmembran gelegenen Endothel- und Mesangiumzellen signifikant vermehrt, also diejenigen Zellfraktionen, die den veränderten intravaskulären Verhältnissen direkt ausgesetzt waren. Das unterstreicht ihre Bedeutung für die Bildung der Basalmembran und die Kontrolle des Filtrationsmechanismus.
Die proliferative Reaktion des Glomerulus ist unspezifisch und nicht auf die Hypertonie beschränkt, sondern bei verschiedenen Noxen zu finden, wie Amyloidose, Glomerulonephritiden, Diabetes mellitus sowie unter experimentellen Bedingungen (Suzuki et al., 1963; Ben-Ishay et al., 1966; Thoenes, 1969).
Daß jedoch die zelluläre Proliferation fast ausschließlich auf die Mesangiumzellen beschränkt sein soll, wie von den eingangs zitierten Autoren behauptet, können wir nicht bestätigen.

Die Deckzellen finden sich lediglich in der sekundär malignen nephrosklerotischen Gruppe mit 10,5 % vermehrt, aber mit fraglicher Signifikanz (siehe Tab. IV und VIII). Dies steht im Einklang mit Berichten, wonach erst in weit fortgeschrittenen Stadien glomerulärer Veränderungen im Sinne einer Schlingennekrose, bei der es auch zu sekundären entzündlichen Erscheinungen im Kapselraum des Glomerulus kommt, Deckzellvermehrungen beobachtet wurden (Schürmann und Mac Mahon, 1933; Hartz und van der Sar, 1941; Allen, 1951; Jones, 1953; Heptinstall, 1966).
Die Deckzellproliferation in der sekundär malignen Nephrosklerosegruppe kann daher Ausdruck der stärkeren Progredienz der glomerulären Veränderungen im

Vergleich zu der primär malignen Nephrosklerosegruppe sein.
Die von McGregor (1930), Schürmann und Mac Mahon (1933) und Jones (1953) beschriebene Verkleinerung von Glomeruli in hypertensiven Nieren als Folge eines Schlingenkollaps' des Kapillarkonvolutes können wir an den Hochdrucknieren unserer Versuchstiere, wo wir dieses Phänomen nicht beobachteten, nicht nachweisen, wohl aber in den stärker geschädigten nephrosklerotischen Nieren. Dabei ist die Verringerung der mittleren glomerulären Schnittfläche gegenüber der Norm bei der sekundär malignen Gruppe mit 13,1 % ausgeprägter als in der primär malignen mit 8,7 % (siehe Tab. IV und VIII).

Die hypertonen tierischen Versuchsnieren zeigen in der Zunahme der Gesamtzellzahl und der Endothelzellen nur leichte Veränderungen gegenüber den Kontrollnieren. Dementsprechend findet sich auch keine nennenswerte Zunahme der auf eine glomeruläre Fläche von 1000 $/u^2$ bezogenen Zellzahl. Die Vergrößerung des Zellflächenquotienten der nephrosklerotischen Gruppen von 2,3 bei der Kontrollgruppe auf 3,2 bei der primär malignen und auf 3,8 bei der sekundär malignen sind Ausdruck der deutlichen Zellproliferation und der Verkleinerung der Glomeruli in den nephrosklerotisch veränderten Nieren.

Robertson und More (1961), Suzuki et al. (1963) und Thoenes (1969) beobachteten eine Verbreiterung und Ausdehnung mesangialer Strukturen unter pathologischen Bedingungen, die von Ben-Ishay et al. (1966) an Ratten mit experimentell erzeugtem Hochdruck bestätigt und von Kurtz und McManus (1959) als konstanteste Erscheinung bei der Glomerulosklerose erachtet wurden.
Dabei wurde ein verstärktes Vordringen von Mesangiumzytoplasmafortsätzen in peripherer Richtung zwischen Endothel und kapillärer Basalmembran beschrieben (Kimmelstiel, 1935, 1966; Kimmelstiel und Wilson, 1936; Churg, 1968; Churg et al., 1965), die sogar durch

zytoplasmatische Endothelfenster (Thoenes, 1965, 1969) als sogenannte intrakapilläre Höckerchen bis ins Kapillarlumen vordringen können (Zimmermann, 1933; Yamada, 1955; Farquhar und Palade, 1962; Huhn et al., 1962; Movat et al., 1962; Takebayashi, 1969). Eine solche Zunahme der mesangialen Fläche läßt sich an den von uns untersuchten tierischen Hochdrucknieren jedoch nicht feststellen. Es zeigt sich im Gegenteil eine geringe, statistisch aber nicht zu sichernde Abnahme der Schnittflächen.
An den Nieren mit maligner Nephrosklerose, an denen ihrer Mesangiumzellproliferation wegen auch eine flächenmäßige Zunahme des Mesangiums vermutet werden kann, konnten wir des Schlingenkollaps' halber die Untersuchungen nicht mit der erforderlichen Genauigkeit durchführen, so daß ein Beitrag zu diesem Problem nicht möglich ist.

Der Vergleich der beiden Nephrosklerosegruppen zeigt eine etwas stärkere Proliferation und Destruktion in der sekundär malignen, die sich zwar in keinem Fall als statistisch signifikant erweisen, jedoch als Hinweis auf den Einfluß der Hypertonie bei der Entwicklung der malignen Nephrosklerose angesehen werden können.

Die vor dem Hochdruck geschützten Nieren zeigen nach Wilson und Byrom (1939) keine glomerulären Veränderungen wie die dem Hypertonus ausgesetzten. So beschrieben die Autoren lediglich eine Abnahme der Glomerulusgröße, die unsere Untersuchungen mit einer Verminderung der glomerulären Schnittfläche um 22,7 % gegenüber der Norm bestätigen. Daneben sprechen auch die Verringerung der Endothelzellen um 20,2 %, der Mesangiumzellen um 21,6 % und der mesangialen Schnittflächen um 25,5 % für eine durch eine glomeruläre Minderdurchblutung hervorgerufene Atrophie der Nierenkörperchen (siehe Tab. IV).

## ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten in dieser Arbeit quantitativ Glomeruli von 7 normalen, je 10 gedrosselten und hypertensiven Rattennieren, wobei der Hochdruck mittels einer Klemme an der linken Arteria renalis erzeugt wurde, sowie von 10 normalen menschlichen, 5 primär malignen und 8 sekundär malignen nephrosklerotischen Nieren.

Die vor dem Hochdruck geschützten Rattennieren zeigten eine deutliche glomeruläre Atrophie, was in der Verminderung der glomerulären Schnittfläche, der mesangialen Flächenanteile, sowie in der Abnahme der Endothel- und Mesangiumzellen signifikant zum Ausdruck kommt.

Eine Zunahme der Gesamtzellzahl ergab sich gering in den hypertonen Rattennieren und hochsignifikant in den menschlichen Nephrosklerosenieren um 25,6 % bei den primär malignen und um 37,9 % bei den sekundär malignen. Diese Zellvermehrung beruht in erster Linie auf der Proliferation der innerhalb der kapillären Basalmembran gelegenen Endothelzellen und in den nephrosklerotischen Nieren auch der Mesangiumzellen, während die im Kapselraum gelegenen Deckzellen nur bei schwersten nephrosklerotischen Veränderungen gering zunahmen. Die Dominanz der Endothel- und Mesangiumzellen bei den Veränderungen in hypertensiven und nephrosklerotischen Nieren wird mit der besonderen Rolle dieser Zellstrukturen bei der Bildung der Basalmembran und der Aufrechterhaltung des glomerulären Filtrationsmechanismus gerade unter pathologischen Bedingungen erklärt. Die Proliferation ist jedoch nicht spezifisch für die Hypertonie.

Eine Verkleinerung der glomerulären Schnittfläche infolge eines Schlingenkollapses war nur in den nephro-

sklerotischen Nieren festzustellen.

Eine prozentuale flächenmäßige Zunahme mesangialer Strukturen ließ sich in den hypertonen Rattennieren nicht ermitteln, wo ja auch die Mesangiumzellen nicht vermehrt waren.
In den menschlichen Nieren mit Nephrosklerose konnten die Mesangiumanteile an der glomerulären Schnittfläche wegen des fortgeschrittenen Schlingenkollapses nicht mit der erforderlichen Exaktheit bestimmt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, A.C.: So-called intercapillary glomerulosclerosis. A lesion associated with diabetes mellitus.
Arch. Path. 32, 33 (1941)

2. ALLEN, A.C.: The kidney, medical and surgical diseases.
New York: Grune and Stratton 1951

3. ANDERSON, M.S.: Electron microscopy of the glomerulus and renal tubules in experimental hypertension.
Amer. J. Path. 43, 257 (1963)

4. ASHWORTH, C.T. and A. GROLLMANN: Electron microscopy in experimental hypertension. Glomerular changes in choline-deficiency-induced hypertension in the rat.
Arch. Path. 68, 148 (1959)

5. BEN-ISHAY, Z., D. SPIRO and J. WIENER: The cellular pathology of experimental hypertension. III. Glomerular changes.
Amer. J. Path. 49, 773 (1966)

6. BOHLE, A. und Ch. HERFARTH: Zur Frage eines interkapillären Bindegewebes im Glomerulum der Niere des Menschen.
Virchows Arch. path. Anat. 331, 573 (1958)

7. BOHLE, A., U. HELMCHEN, D. MEYER, K.D. BOCK, L. BRÜNING, H.H. EDEL, V. HEIMSOTH und F. SCHELER: Über die primäre und sekundäre maligne Nephrosklerose.
Klin. Wschr. 51, 841 (1973)

8. BURKHOLDER, P.M.: Malignant nephrosclerosis.
Arch. Path. 80, 583 (1965)

9. BYROM, F.B. and L.F. DODSON: The mechanism of the vicious circle in chronic hypertension.
Clin. Sci. 8, 1 (1949)

10. CAIN, H., B. KRAUS und H.E. SCHÄFER: Befunde an der Niere bei maligner Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 95, 68 (1970)

11. CHURG, J.: Electron microscopic aspects of renal pathology.
In: Lovell Becker, E.: Structural basis of renal disease.
New York, Evanston and London: Harper and Row 1968

12. CHURG, J., E. GRISHMAN, M.H. GOLDSTEIN, S.L. YUMIS and J.G. PARUSH: Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies.
New Engl. J. Med. 272, 165 (1965)

13. FAHR, T.: Über Nephrosklerose.
Virchows Arch. path. Anat. 226, 119 (1919)

14. FAHR, T.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii.
In: Henke, F. und O. Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Berlin: Julius Springer 1925

15. FARQUHAR, M.G. and G.E. PALADE: Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats.
J. exp. Med. 114, 699 (1961)

16. FARQUHAR, M.G. and G.E. PALADE: Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third" cell.
J. cell. Biol. 13, 55 (1962)

17. FARQUHAR, M.G., R.L. VERNIER and R.A. GOOD: Studies on familial nephrosis. II. Glomerular changes observed with the electron microscope.
Amer. J. Path. 33, 791 (1957)

18. GOLDBLATT, H.: Studies on experimental hypertension. VII. The production of the malignant phase of hypertension.
J. exp. Med. 67, 809 (1938)

19. HARTZ, P. and A. VAN DER SAR: The occurance of mitotic divisions in glomeruli in glomerulonephritis and malignant sclerosis.
Amer. J. Path. 17, 563 (1941)

20. HATT, P.Y. et G. BERJAL: Le mésangium glomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale du rat. Étude au microscope électronique.
J. Urol. Néphrol. 71, 286 (1965)

21. HEPTINSTALL, R.H.: Pathology of the kidney.
Boston: Little, Brown and Company 1966

22. HUHN, D., J.W. STEINER und H.Z. MOVAT: Die Feinstruktur des Mesangiums im Nierenglomerulum von Hund und Maus.
Z. Zellforsch. 56, 213 (1962)

23. JONES, D.B.: Inflammation and repair of the glomerulus.
Amer. J. Path. 27, 991 (1951)

24. JONES, D.B.: Nephrosclerosis and the glomerulus.
Amer. J. Path. 29, 619 (1953)

25. JONES, D.B., C.B. MUELLER and M. MENEFEE: The cellular and extracellular morphology of the glomerular stalk.
Amer. J. Path. 41, 373 (1962)

26. KIMMELSTIEL, P.: Glomerular changes in arteriosclerotic contraction of the kidney.
Amer. J. Path. 11, 483 (1935)

27. KIMMELSTIEL, P.: Diabetic nephropathy.
In: Mostofi, F.K. and D.E. Smith: The kidney.
Baltimore: The Williams and Wilkins Company 1966

28. KIMMELSTIEL, P. and C. WILSON: Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study.
Amer. J. Path. 12, 45 (1936)

29. KLEMPERER, P. and S. OTANI: "Malignant nephrosclerosis " (Fahr).
Arch. Path. 11, 60 (1931)

30. KURTZ, S.M. and J.F.A. McMANUS: A reconsideration of the development, structure and disease of the human renal glomerulus.
Amer. Heart J. 58, 357 (1959)

31. LATTA, H. and A.B. MAUNSBACH: Relations of the centrolobular region of the glomerulus to the iuxtaglomerular apparatus.
J. ultrastruct. Res. 6, 562 (1962)

32. LATTA, H., A.B. MAUNSBACH and S.C. MADDEN: The centrolobular region of glomeruli.
Proc. 1 st int. Congr. Nephr., Genève/Evian 1960.
Basel: Karger 1961

33. MAC MAHON, H.E.: Die maligne Nephrosklerose - ihre fünfzigjährige Geschichte.
Med. Welt 19, 91, 156 und 212 (1968)

34. MAC MAHON, H.E. and J.H. PRATT: Malignant nephrosclerosis.
Trans. Ass. Amer. Phycns. 49, 187 (1934)

35. McGEE, W.G. and C.T. ASHWORTH: Fine structure of chronic hypertensive arteriopathy in the human kidney.
Amer. J. Path. 43, 273 (1963)

36. McGREGOR, L.: Histological changes in the renal glomerulus in essential (primary) hypertension. A study of fifty-one cases.
Amer. J. Path. 6, 347 (1930)

37. McMANUS, J.F.A.: The structure of the glomerulus of the human kidney.
Amer. J. Path. 24, 1259 (1948)

38. McMANUS, J.F.A.: Acute hypertension. Eclampsia.
In: Medical diseases of the kidney.
Philadelphia: Lea and Febiger 1950

39. McMANUS, J.F.A., C.H. LUPTON jr. and L.S. GRAHAM jr.: The demonstration of the intercapillary space of the renal glomerulus.
Anat. Rec. 110, 57 (1951)

40. MERTZ, D.P. und H. SARRE: Zur Pathogenese der sog. malignen Hypertonie.
Klin. Wschr. 46, 1073 (1968)

41. MILLER, F. and G.E. PALADE: Lytic activities in renal protein absorption droplets. An electron microscopical cytochemical study.
J. cell. Biol. 23, 519 (1964)

42. MORITZ, A.R. and M.R. OLDT: Arteriolar sclerosis in hypertensive and nonhypertensive individuals.
Amer. J. Path. 13, 679 (1937)

43. MOVAT, H.Z., J.W. STEINER and D. HUHN: The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis.
Lab. Invest. 11, 117 (1962)

44. MUELLER, C.B., A.D. MASON jr. and D.G. STOUT: Anatomy of the glomerulus.
Amer. J. Med. 18, 267 (1955)

45. PARDO, V. and A.P. SHAPIRO: Ultrastructural glomerular lesions produced by synthetic polysaccharides.
Lab. Invest. 15, 617 (1966)

46. PARONETTO, F.: Immunocytochemical observations on the vascular necrosis and renal glomerular lesions of malignant nephrosclerosis.
Amer. J. Path. 46, 901 (1965)

47. PARSONS, D.A. and J.F.A. McMANUS: Glomerular localisation of intravenous alcian blue.
Anat. Rec. 149, 605 (1964)

48. RINEHART, J.F., M.G. FARQUHAR, H.C. JUNG and S.K. ABUL-HAJ: The normal glomerulus and its basic reactions in disease.
Amer. J. Path. 29, 21 (1953)

49. ROBERTSON, D.M. and R.H. MORE: Structure of glomerular axial region in normal and nephritic rabbits.
Arch. Path. 72, 331 (1961)

50. SCHÄFER, H.E. und A. SCHÄFER: Aspekte zur Immunpathogenese der malignen Hypertonie.
Med. Welt 1965 I, 1144

51. SCHÄFER, H.E. und A. SCHÄFER: Gefäßwandlokalisierte Immunreaktion bei maligner Nephrosklerose.
Münch. med. Wschr. 110, 2424 (1968)

52. SCHÜRMANN, P. und H.E. MAC MAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke.
Virchows Arch. path. Anat. 291, 47 (1933)

53. SEYLE, H. and H. STONE: Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which normally accompany malignant hypertension.
J. Urol. 56, 399 (1946)

54. SEYMOUR, A.E., B.H. SPARGO and R. PENSHA: Contributions of renal biopsy studies to the understanding of disease.
Amer. J. Path. 65, 549 (1971)

55. SIMON, G.T. and F. CHATELANAT: Ultrastructure of the normal and pathological glomerulus.
In: Rouiller, C. and A.F. Muller: The kidney. Morphology, biochemistry, physiology.
New York and London: Academic Press 1969

56. SOMMERS, S.C., A.S. RELMAN and R.H. SMITHWICK: Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension.
Amer. J. Path. 34, 685 (1958)

57. SUZUKI, Y., J. CHURG, E. GRISHMAN, W. MAUTNER and S. DACHS: The mesangium of the glomerulus, electron microscopic studies of pathologic alterations.
Amer. J. Path. 43, 555 (1963)

58. TAKEBAYASHI, S.: Ultrastructural studies on glomerular lesions in experimental hypertension.
Acta path. jap. 19 (2), 179 (1969)

59. THOENES, W.: Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. Teil I: Funktionseinheit: Glomerulum - proximales und distales Konvolut.
Klin. Wschr. 39, 504 (1961)

60. THOENES, W.: Feinstrukturen des normalen und funktionsgestörten Nephron.
Verh. dtsch. Ges. Path. 49, 14 (1965)

61. THOENES, W.: Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur des Glomerulus.
Hippokrates 40, 609 (1969)

62. TRUMP, B.F. and R.E. BULGER: Morphology of the kidney.
In: Lovell Becker, E.: Structural basis of renal disease.
New York, Evanston and London: Harper and Row 1968

63. VERNIER, R.L., M.G. FARQUHAR, J.G. BRUNSON and R.A. GOOD: Chronic renal disease in children - the renal lesions by light and electron microscopy.
J. Lab. clin. Med. 48, 951 (1956)

64. VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit).
Berlin: Julius Springer 1918

65. VOLHARD, F. und T. FAHR: Die Bright'sche Nierenkrankheit.
Berlin: Julius Springer 1914

66. WEHNER, H.: Stereologische Untersuchungen am Mesangium normaler menschlicher Nieren.
Virchows Arch. Abt. A path.Anat. 344, 286 (1968)

67. WIENER, J., D. SPIRO and R.G. LATTES: The cellular pathology of experimental hypertension. II. Arteriolar hyalinosis and fibrinoid change.
Amer. J. Path. 47, 457 (1965)

68. WILSON, C. and F.B. BYROM: Renal changes in malignant hypertension. Experimental evidence.
Lancet 1939 I, 136

69. YAMADA, E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse.
J. biophys. biochem. Cytol. 1955 I, 551

70. ZIMMERMANN, K.W.: Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere.
Z. mikr.-anat. Forsch. 18, 520 (1929)

71. ZIMMERMANN, K.W.: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere.
Z. mikr.-anat. Forsch. 32, 176 (1933)

72. ZOLLINGER, H.U.: Niere und Hochdruck.
Verh. dtsch. Ges. Path. 49, 109 (1965)

73. ZOLLINGER, H.U.: Niere und ableitende Harnwege.
In: Doerr, W. und E. Uehlinger: Spezielle Anatomie, Bd. 3.
Berlin, Heidelberg und New York: Springer 1966

74. ZOLLINGER, H.U.: Die Arteriolonekrose der Niere (maligne Nephrosklerose Fahr).
In: Schwiegk, H.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 8.
Berlin, Heidelberg und New York: Springer 1968

# LEBENSLAUF

Am 31. 12. 1946 wurde ich, Klaus Wedekind, als Sohn des Fotokaufmanns Horst Wedekind und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Lang, in Stuttgart geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich in Göppingen die Grundschule und von 1957 ab das dortige Hohenstaufengymnasium. 1966 bestand ich das Abitur.

Von 1966 bis 1967 leistete ich bei der Bundeswehr einen verkürzten Grundwehrdienst von einem Jahr ab.

Im Sommersemester 1967 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort bestand ich 1968 die naturwissenschaftliche, 1969 die ärztliche Vorprüfung.

Am 31. 7. 1973 beendete ich mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen.